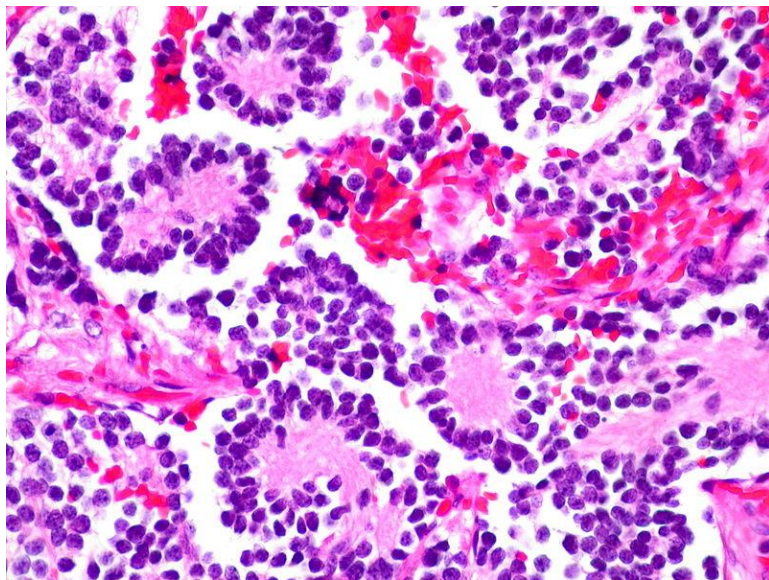


Системный анализ эпигенетического ландшафта в **нейробластоме**: сопоставление метилирования ДНК и гистоновых меток



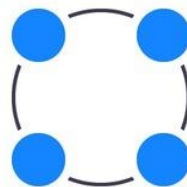
Студент: Эрик Живкопляс

Руководители: Юлия Медведева¹,

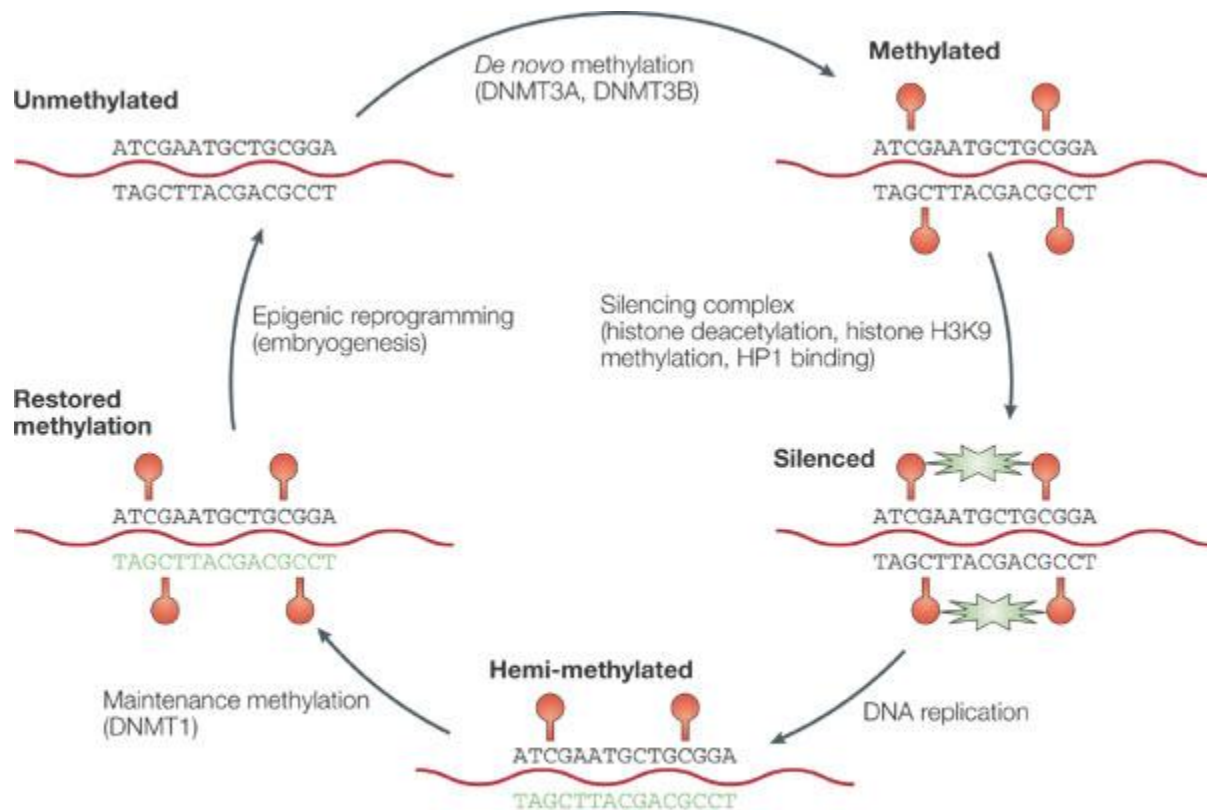
Валентина Боева²

¹ Центр Биоинженерии РАН, Москва

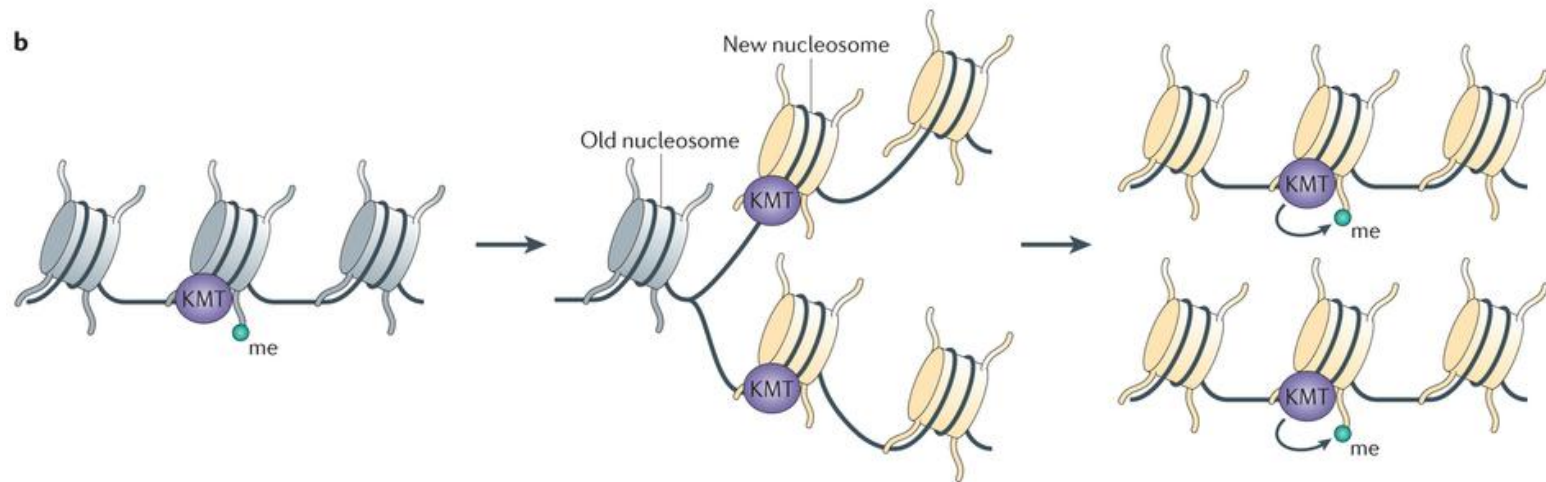
² Curie Institute, Paris



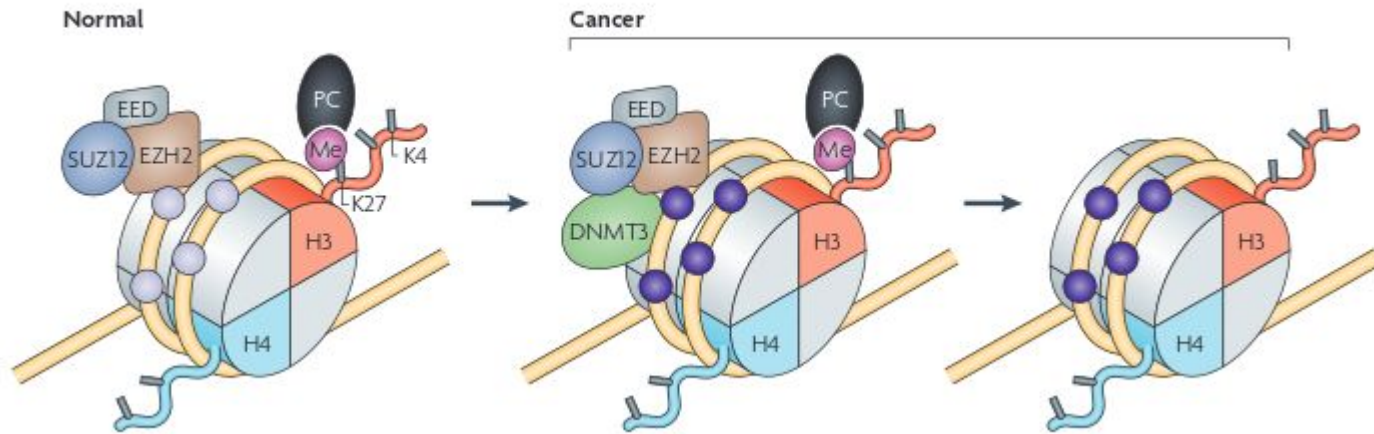
О чем это вообще: ДНК



О чем это вообще: ГИСТОНЫ



О чем это вообще: polycomb-комплекс



Первоначальные цели

1. Сравнительный анализ опубликованных данных по метилированию ДНК (промотерные и кодирующие области, известные энхансеры) в нейробластоме
2. Анализ экспрессии генов в нейробластоме.
3. Анализ ChIP-seq данных по гистоновым профилям (Polycomb-комплекс H327me3)
4. Сопоставление полученных результатов.
5. Определение возможного паттерна между гистоновыми модификациями и метилированием ДНК и определение эпигеномного профиля NB

Данные

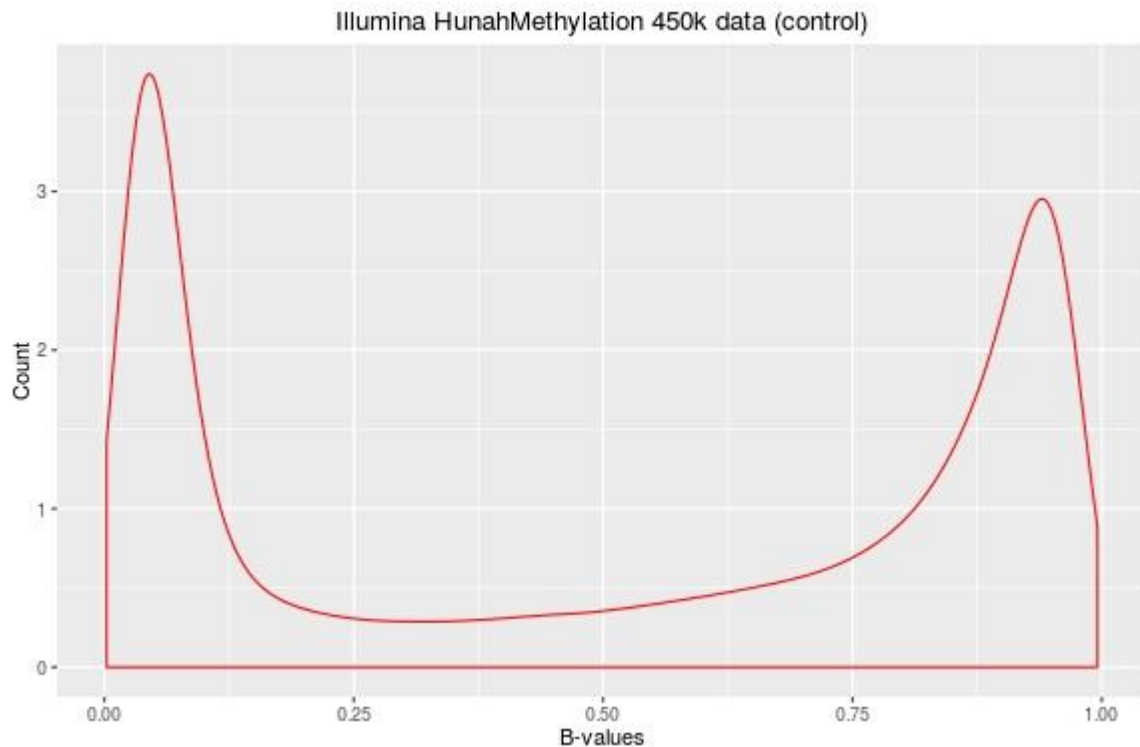
Публичные:

- 8 NB cell lines (CLB-GA, IMR-32, SH-SY5Y, N206, CHP-902R, LAN-2, SK-N-AS, SJNB-1), MBD-seq, peak-calling data
- Эмбриональные надпочечные железы, 450k IlluminaMethylation array

Новые:

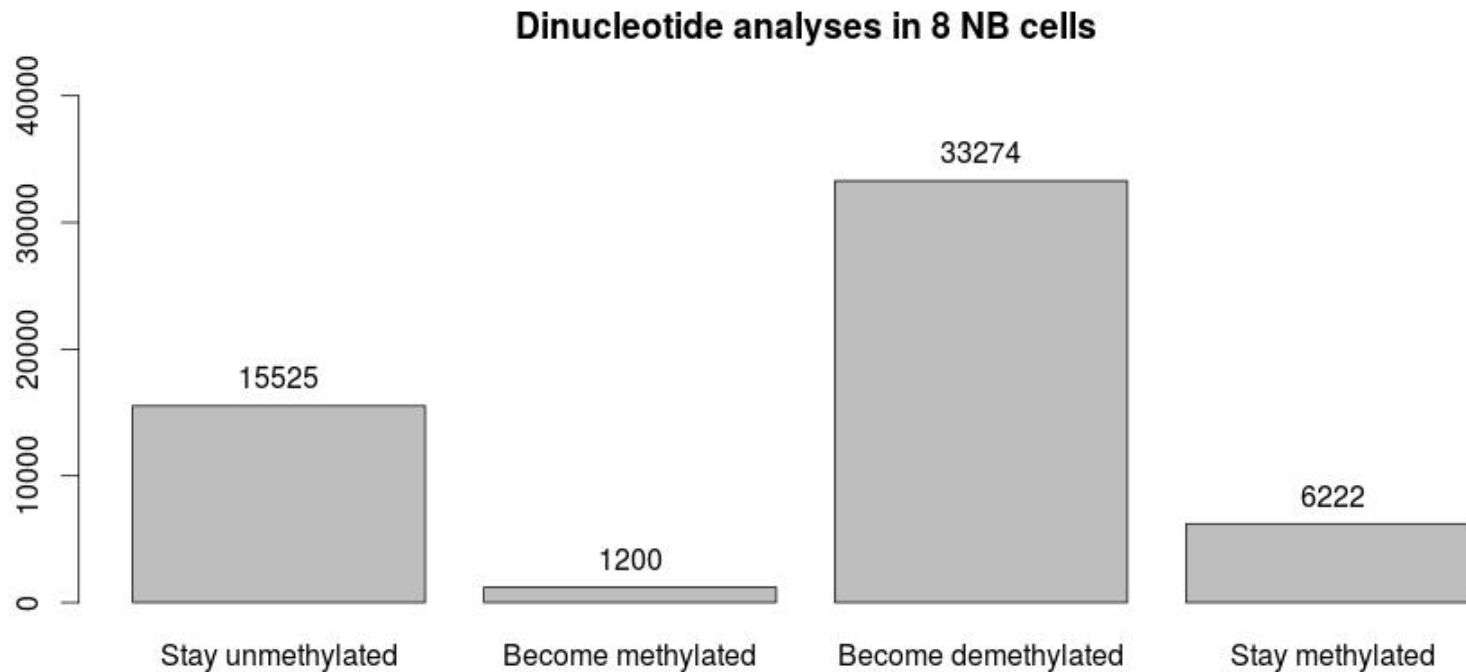
- Данные по активным суперэнхансерам
- Экспрессия генов
- Данные по гистоновым профилям... coming soon!

Распределение сигнала с микрочипов



- сигнал от отдельных CpG-динуклеотидов
- сигналы разных знаков могут падать на один и тот же пик/не пик в NB

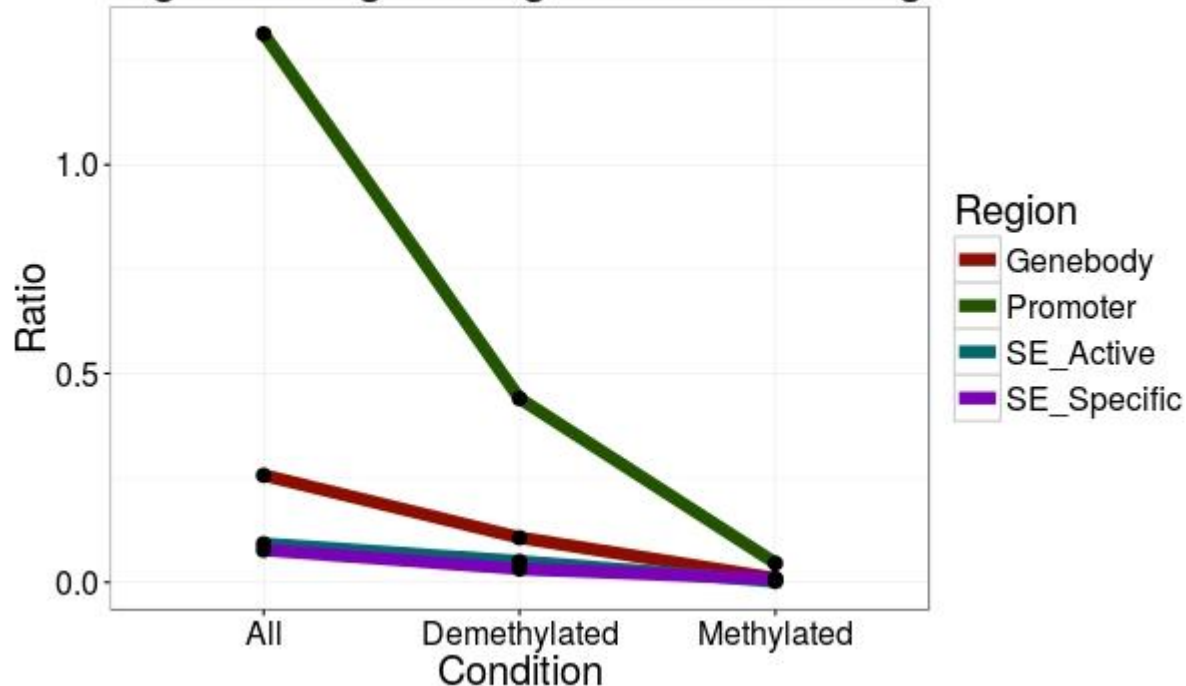
Дифференциальное метилирование проб*



*согласованность не менее чем в 6 линиях из 8

Выглядит странно

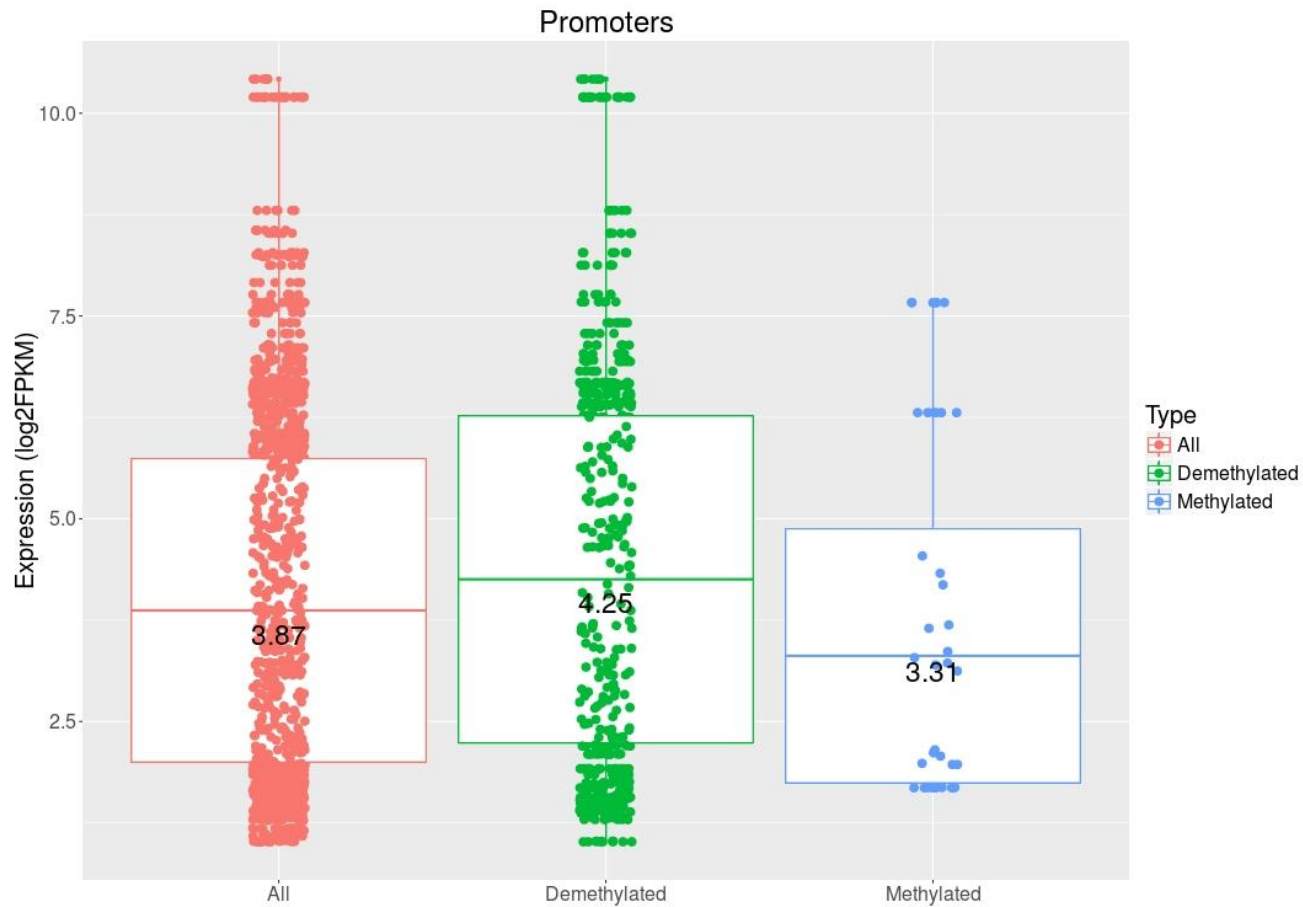
Average ratio signal/length for different regions



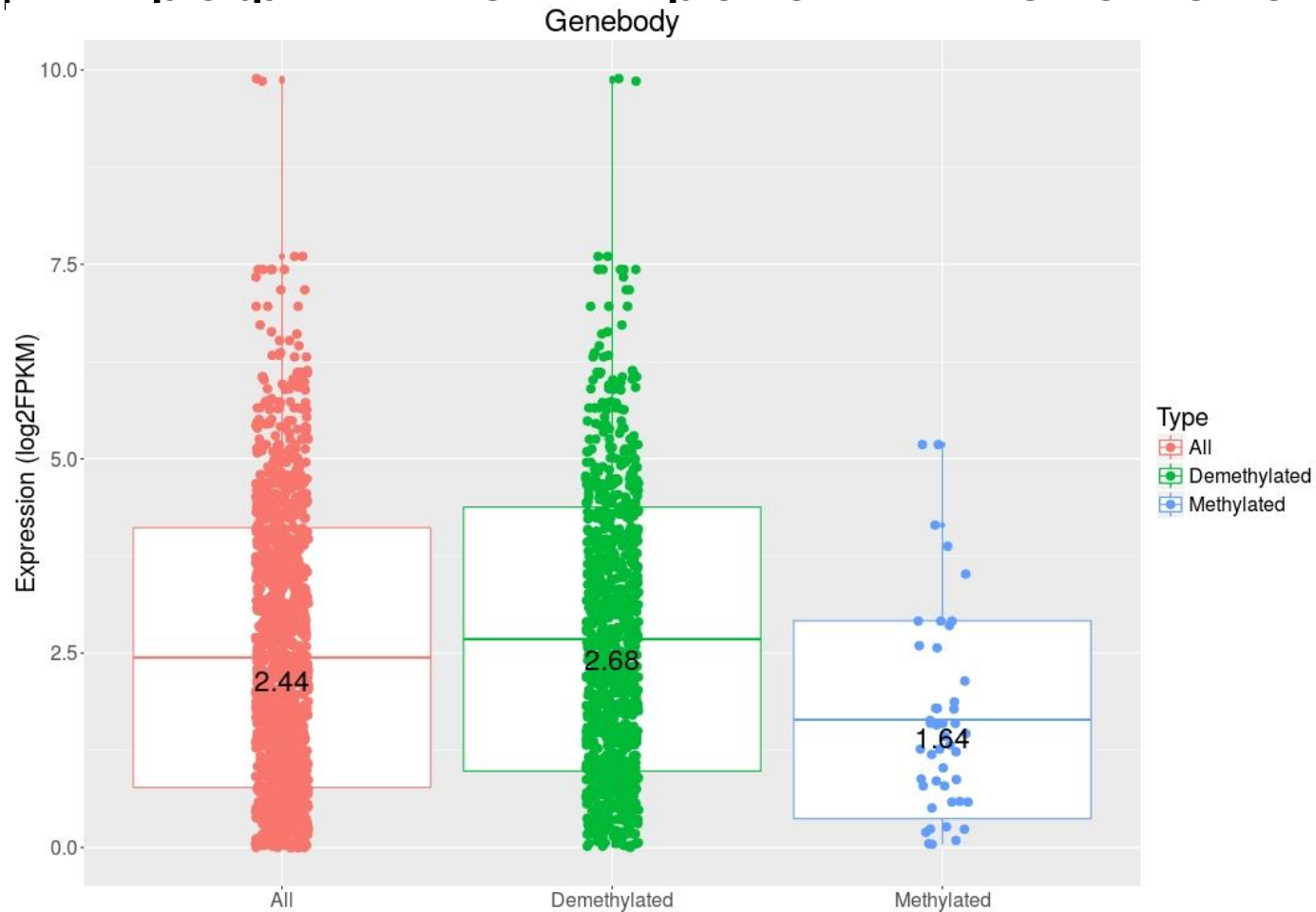
Варианты:

- Нужно другое нормирование для длинных участков?
- Нужно добавить несогласованные пробы из контроля для всех 8 линий?

Общий профиль метилирования: промотеры

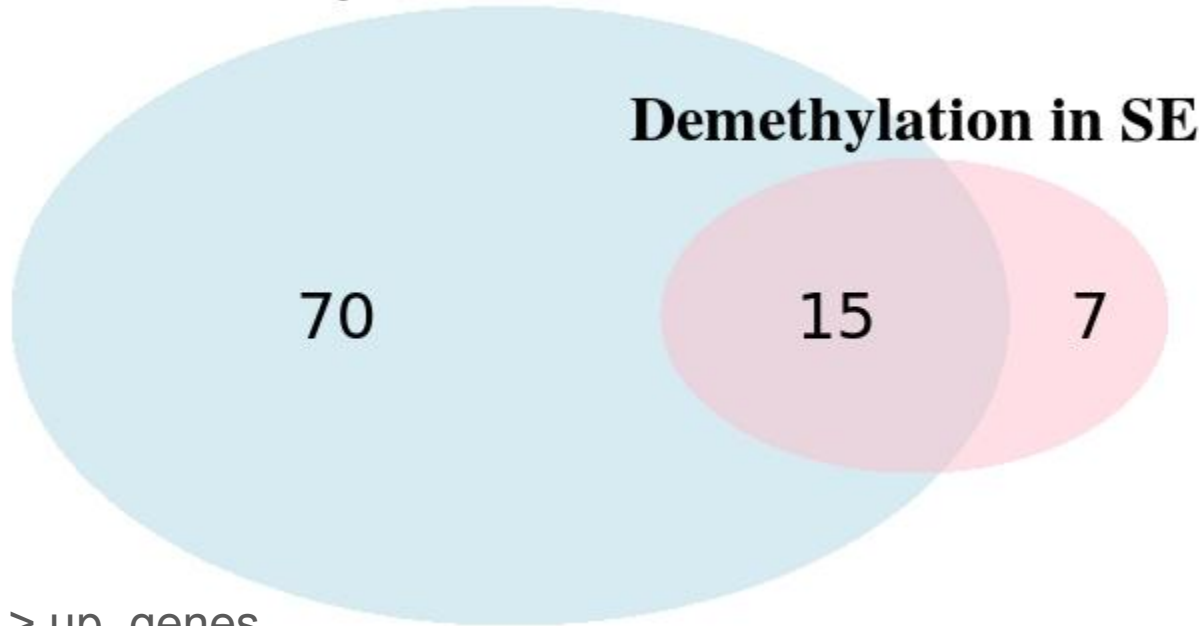


Общий профиль метилирования: тела генов



Ок, глобальных потрясений мы не видим :(
Что если посмотреть на сами гены?

Demethylation in Promoters



Метрика:

- Количество новых сигналов 1 или 0 больше, чем половина всех сигналов
- Экспрессия выше/ниже хотя бы в 1.5-2 раза.

> up_genes

[1] "**CASZ1**" "AKT3" "ACOT11" "PDE4B" "ADARB2" "IGSF9B" "MAPK8IP1"

About 445,000 results (0.48 seconds)

Scholarly articles for **neuroblastoma tumor suppressor genes**

... as a candidate **neuroblastoma tumor suppressor gene** - Cole - Cited by 227

... **suppressor** by inducing apoptosis in **neuroblastoma** ... - Welch - Cited by 664

There may be two **tumor suppressor genes** on ... - Takeda - Cited by 152

CASZ1, a candidate tumor-suppressor gene, suppresses ... - NCBI

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252912 ▾

by Z Liu - 2011 - Cited by 41 - Related articles

Jan 21, 2011 - CASZ1, a candidate **tumor-suppressor gene**, suppresses neuroblastoma tumor growth through reprogramming gene expression. Liu Z(1) ...

CASZ1



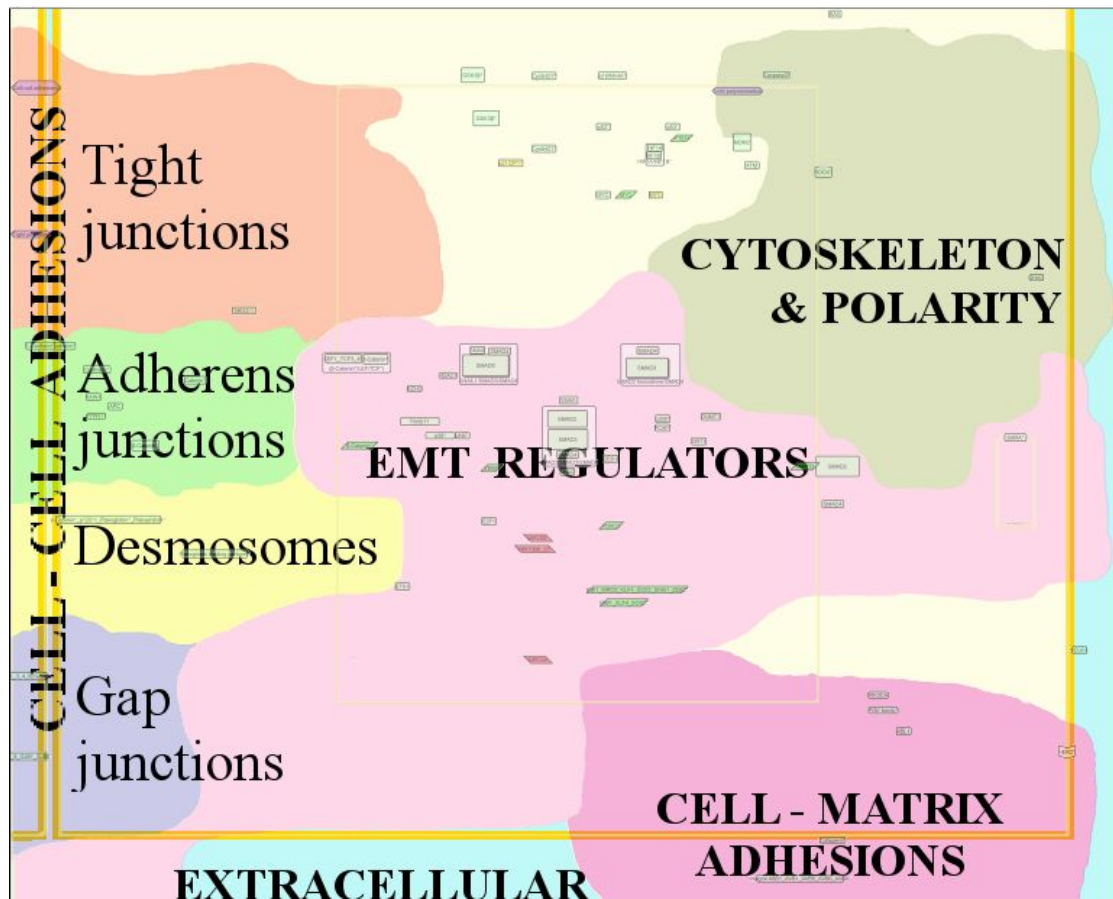
WHAT THE THING W/U

Если посмотреть чуть более внимательно



На EMT*, например

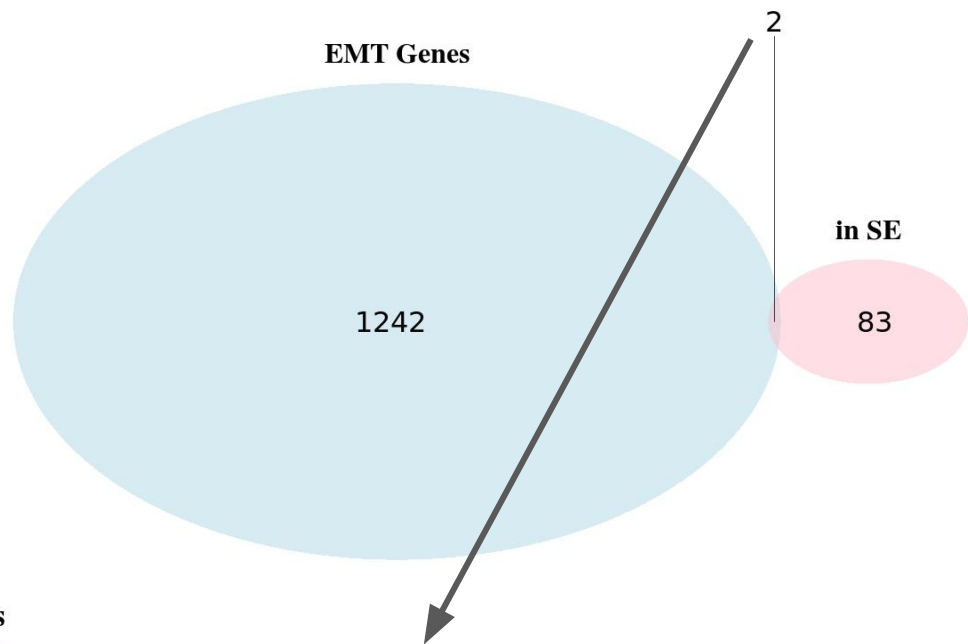
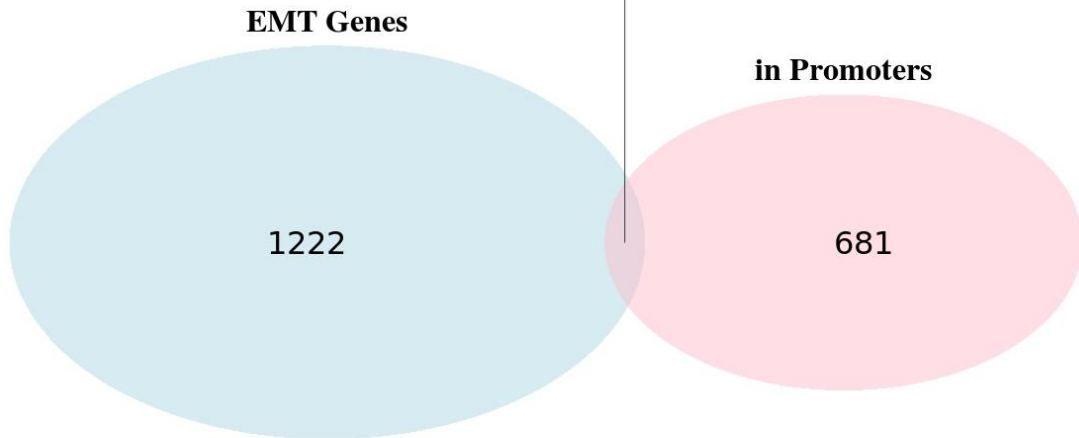
Epithelial-to-Mesenchymal transition (EMT) is a normal process during embryonic development that can be involved during wound healing, fibrosis or cancer invasion.



UP Genes

> up_genes

"ACTN2" "FGF8"
"PARD3"
"CDK2" "CDH3"
"CDH1" etc.



> up_genes

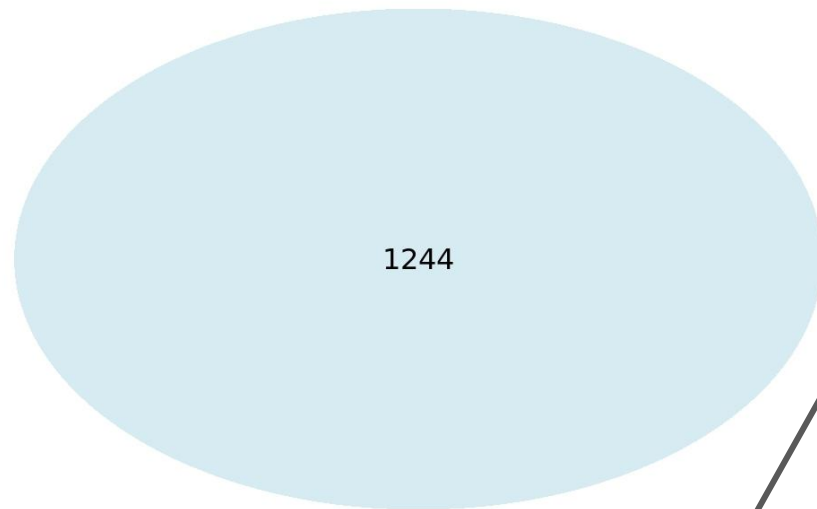
"BCL2" "PRKCE"

DOWN genes

```
> down_genes
```

```
"PKP1" "PTK2B"
```

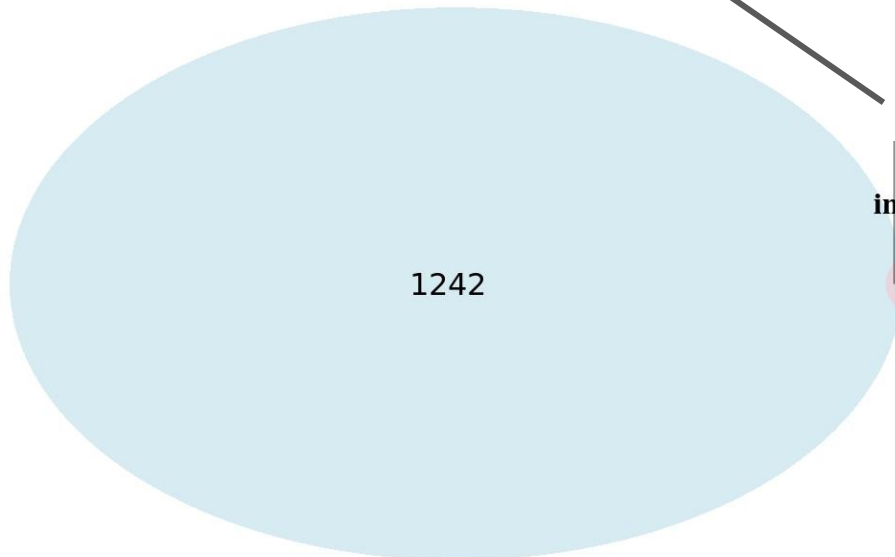
EMT Genes



in SE

5

EMT Genes



in Promoters

32

```
> down_genes
```

```
character(0)
```


Результаты

На первый взгляд получается что-то вменяемое. Но:

1. Нужна разумная метрика, чтобы отбирать интересные нам участки.
2. Нужно смотреть на конкретные сети вовлеченные в раковый метаболизм, а не на онкогены в принципе (EMT, Mapkey, Wmt, etc.).
3. Нужно смотреть пересечения по узлам сети, а не общее количество
4. Нужно посмотреть другие данные.

Планы на будущее

1. Необходимо валидировать получившееся на другом датасете с аррея.
2. Получить такие данные по чипсеку с меткой H3K27me3 и добавить в имеющийся анализ.
3. Обнаружить участие Polycomb repressing complex в изменении метилированного ландшафта в NB.
4. Ну или не обнаружить.

Вопросы?

